

**Coagulation Factor Xa inhibitor, useful for treatment, prophylaxis or diagnosis of thromboembolic disease, comprising acylated 3- or 4-amidino-benzylamine derivative****Publication number:** DE10029015 (A1)**Publication date:** 2001-12-20**Inventor(s):** STUERZEBECHER JOERG [DE]; STEINMETZER TORSTEN [DE]; KUENZEL SEBASTIAN [DE]; SCHWEINITZ ANDREA [DE] +**Applicant(s):** CURACYTE AG [DE] +**Classification:****- international:** A61K38/00; A61P7/02; A61P9/00; A61P43/00; C07C257/18; C07C259/18; C07K5/06; C07K5/068; A61K38/00; A61P7/00; A61P9/00; A61P43/00; C07C257/00; C07C259/00; C07K5/00; (IPC1-7): C07K5/06; A61K38/05; A61K49/00; C12N9/99**- European:** C07C257/18; C07C259/18; C07K5/06A1F; C07K5/06A1F1; C07K5/06B**Application number:** DE20001029015 20000615**Priority number(s):** DE20001029015 20000615**Also published as:**

US2003166577 (A1)

US6841701 (B2)

JP2004503563 (T)

EP1294741 (A2)

EP1294741 (B1)

[more >>](#)**Abstract of DE 10029015 (A1)**

A novel coagulation Factor Xa inhibitor comprises an acylated 3- or 4-amidino-benzylamine derivative (I). A novel coagulation Factor Xa inhibitor comprises an acylated 3- or 4-amidino-benzylamine derivative of formula (I). X = CH or N; R1 = H, 1-8C alkyl or -(CH2)nOH; n = 1-5; R2 = H or 1-8C alkyl; R3 = 1-8C alkyl or -(CH2)n-OR6; R4 = SO2R', COR', COOR' or H; R5 = H, OH, COR or COOR; R, R6 = 1-16C alkyl or (all optionally substituted) aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl; R' = as R; or an adamantyl or camphor residue; the amidino group is in the 3- or 4-position.

---

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND  
  
DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑯ ⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑯ ⑩ **DE 100 29 015 A 1**

⑯ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**C 07 K 5/06**  
A 61 K 38/05  
A 61 K 49/00  
C 12 N 9/99

⑯ ⑯ Aktenzeichen: 100 29 015.9  
⑯ ⑯ Anmeldetag: 15. 6. 2000  
⑯ ⑯ Offenlegungstag: 20. 12. 2001

**DE 100 29 015 A 1**

⑯ ⑯ Anmelder: Curacyte AG, 80339 München, DE	⑯ ⑯ Erfinder: Stürzebecher, Jörg, Dr.rer.nat., 99094 Erfurt, DE; Steinmetzer, Torsten, Dr.rer.nat., 07743 Jena, DE; Künzel, Sebastian, Dipl.-Bio.-Chem., 07743 Jena, DE; Schweinitz, Andrea, Dipl.-Chem., 07745 Jena, DE
⑯ ⑯ Vertreter: Patent- und Rechtsanwälte Bardehle, Pagenberg, Dost, Altenburg, Geissler, Isenbruck, 81679 München	

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

⑯ ⑯ Hemmstoffe für den Gerinnungsfaktor Xa  
⑯ ⑯ Es soll ein auch für therapeutische Anwendungen geeigneter Wirkstoff angegeben werden, der diesen Gerinnungsfaktor Xa mit hoher Aktivität und Spezifität hemmt und der mit möglichst geringem Syntheseaufwand herstellbar ist.  
Überraschend wurde gefunden, dass Derivate des Amidino-benzylamins, insbesondere solche des 4-Amidino-benzylamins, mit zwei gebundenen Aminosäuren eine neue Gruppe von hochaktiven und sehr selektiven F Xa-Hemmstoffen darstellen.  
Die Hemmstoffe F Xa werden für medizinische Anwendungen, beispielsweise zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen und thrombotischer Ereignisse, eingesetzt.

**DE 100 29 015 A 1**

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft neue Hemmstoffe für den Gerinnungsfaktor Xa zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen und zur Verhinderung thromboembolischer Ereignisse.

[0002] Die gegenwärtig klinisch eingesetzten Antikoagulantien vom Heparin-Typ bzw. die Vitamin-K-Antagonisten werden nicht allen Anforderungen an ein "ideales" Antithrombotikum gerecht. Deshalb wird mit kleinmolekularen Hemmstoffen der Gerinnungsenzyme, speziell von Thrombin und Faktor Xa (F Xa), nach Alternativen gesucht. Ein besonderer Vorteil von F Xa-Hemmstoffen im Vergleich zu Thrombin-Hemmstoffen könnte die geringere Blutungsneigung sein, die sich bei verschiedenen Tierversuchen gezeigt hat. So wurde bei antithrombotisch effektiven Dosen die Blutungszeit nur minimal beeinflusst (J. M. Herbert et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 276, 1030–1038, 1996; K. Sato et al., *Br. J. Pharmacol.* 123, 92–96, 1998).

[0003] Die ersten nichtpeptidischen Verbindungen mit hoher Affinität für F Xa waren symmetrische Bis-benzamidine ( $K_i = 13 \text{ nM}$  für die wirksamste Verbindung BABCH) (J. Stürzebecher et al., *Thromb. Res.* 54, 245–252, 1998). Auch das Naphthamidin-Derivat DX-9065a besitzt zwei basische Gruppen und hemmt F Xa selektiv mit einem  $K_i = 24 \text{ nM}$  (T. Hara et al., *Thromb. Haemost.* 71, 314–319, 1994). Der mit DX-9065a strukturell verwandte Inhibitor YM-60828 (K. Sato et al., *Eur. J. Pharmacol.* 339, 141–146, 1997) ist noch wirksamer ( $K_i = 1.3 \text{ nM}$ ). Inzwischen wurde eine ganze Reihe weiterer bis-basischer Verbindungen beschrieben, bei denen z. B. zwei Benzamidin-Reste über einen Oxazolin-Ring ( $K_i = 18 \text{ nM}$ ) (M.L. Quan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7, 2813–2818, 1997) bzw. eine Carboxymethylalkyl-Kette ( $K_i = 34 \text{ nM}$ ) verknüpft sind (T.P. Maduskuie et al., *J. Med. Chem.* 41, 53–62, 1998). Nachteil der bis-basischen Verbindungen ist insbesondere die geringe Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe.

[0004] Auch Hemmstoffen für F Xa, die nur eine basische Gruppe enthalten, wurden beschrieben. N-substituierte Amidino-phenoxyipyridine ( $K_i = 0,11 \text{ nM}$  für BX-807834) wurden auf der Basis von BABCH entwickelt (R. Mohan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8, 1877–1882, 1998; G.B. Phillips et al. *J. Med. Chem.* 41, 3557–3562, 1998). Amide des  $\text{N}^{\alpha}$ -Adamantyloxycarbonyl-3-amidinophenylalanins ( $K_i = 74 \text{ nM}$  für die wirksamste Verbindung) sind selektive Hemmstoffe des F Xa (S. Sperl et al., *Biol. Chem.* 381, 321–329, 2000), während  $\text{N}^{\alpha}$ -arylsulfonyl-aminoacylierte Ester des 3-Amidinophenylalanins eine geringe Hemmwirkung ( $K_i = 840 \text{ nM}$  für TAPAM) besitzen (J. Stürzebecher et al., *Thromb. Res.* 54, 245–252, 1998). Die WO 96/10022 offenbart Hemmstoffe, die überhaupt keine starke Ladung mehr besitzen ( $K_i = 3,0 \text{ nM}$  für die wirksamste Verbindung).

[0005] Bisher wurden nur wenige Peptide als Hemmstoffe für F Xa beschrieben, die sich von der Substrat-Sequenz Ile-Glu-Gly-Arg ableiten. Die von Kettner und Shaw (*Thromb. Res.* 22, 645–652, 1981) beschriebenen Chlormethylketone hemmen F Xa irreversibel und sind nicht für in-vivo-Anwendungen geeignet. Dagegen sind die Peptide SEL 2489 ( $K_i = 25 \text{ nM}$ ) und SEL 2711 ( $K_i = 3 \text{ nM}$ ) außerordentlich wirksam (J.A. Ostrem et al., *Biochemistry* 37, 1053–1059, 1998). Auch einige Peptidyl-Arginin-Aldehyde wurden beschrieben, die neben Arginal in P1-Position ein D-Arginin bzw. eine unnatürliche basische Aminosäure in P3 besitzen (Z.H. Jonathan, *Bioorg. Med. Lett.* 9, 3459–3464, 1999.) Dagegen sind bisher keine Peptidyl-Agmatin-Derivate als Hemmstoffe für F Xa bekannt, obwohl dieser Inhibitor-Typ bei der Weiterentwicklung von Thrombin-Inhibitoren zu erheblichen Fortschritten geführt hat. Dabei waren die Erfolge bei Verbindungen des D-Phe-Pro-Arg-Typs mit C-terminalem Agmatin und davon abgeleiteten Derivaten besonders bemerkenswert. Es wurden picomolare  $K_i$ -Werte für die Thrombin-Hemmung erreicht und die orale Bioverfügbarkeit verbessert (T.J. Tucker et al., *J. Med. Chem.* 40, 1565–1569 und 3687–3693, 1997). Dabei wurde allerdings keine Hemmung des F Xa beobachtet. So hemmt Melagatran, welches C-terminal einen 4-Amidino-benzylamin-Rest besitzt und sehr unspezifisch ist, F Xa mit einem  $K_i = 2,8 \mu\text{M}$ . Dagegen werden Trypsin ( $K_i = 4,0 \text{ nM}$ ) und Thrombin ( $K_i = 2,0 \text{ nM}$ ) mehr als drei Größenordnungen stärker gehemmt (D. Gustafsson et al., *Blood Coagul. Fibrinolysis* 7, 69–79, 1996).

[0006] Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, einen auch für therapeutische Anwendungen geeigneten Wirkstoff anzugeben, der den Gerinnungsfaktor Xa mit hoher Aktivität und Spezifität hemmt und der mit möglichst geringem Syntheseaufwand herstellbar ist.

[0007] Überraschend wurde gefunden, dass acyliertes Amidino-benzylamin gemäß der im Patentanspruch 1 angeführten allgemeinen Formel I, insbesondere Verbindungen des 4-Amidino-benzylamins, bei denen  $X$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  natürliche und/oder unnatürliche Aminosäuren ergeben, Faktor Xa sehr wirksam und selektiv inaktivieren und die Gerinnung von menschlichem Blutplasma effektiv hemmen. Ein besonderes aktives Hemmstoff von Faktor Xa bildet dabei Amidino-benzylamin, wenn die Amidinogruppe in 4-Position steht, als Aminosäuren Glycin und D-Serin-Benzylether gebunden sind und wenn die Verbindung eine N-terminale Schutzgruppe  $R_4$  aus einem Aryl- bzw. Aralkylsulfonyl-Rest aufweist.

[0008] Neben Faktor Xa wurden andere Enzyme deutlich weniger gehemmt, so dass die erfundungsgemäßen Derivate des Amidino-benzylamins eine neue Gruppe von hochaktiven und sehr selektiven F Xa-Hemmstoffen darstellen.

[0009] Die Verbindungen liegen in der Regel als Salze mit Mineralsäuren, bevorzugt als Hydrochloride, vor oder als Salze mit geeigneten organischen Säuren.

[0010] Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in prinzipiell bekannter Weise, wie nachfolgend beschrieben, hergestellt werden:

Die Ausgangsverbindung 4-Cyanobenzylamin wird über Gabrielsynthese (G. Wagner und I. Wunderlich, *Pharmazie* 32, 76–77, 1977; B.C. Bookser und T.C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* 113, 4208–4218, 1991) aus 4-Cyanobenzylbromid hergestellt. Aus dem so hergestellten 4-Cyanobenzylamin wird das Boc-geschützte Acetyloxamidino-benzylamin gewonnen. Die Ankopplung der weiteren Aminosäuren und der Schutzgruppe  $R_4$  erfolgt mittels Standardkopplungsmethoden mit Boc als N-terminale Schutzgruppe. Die zweite Aminosäure kann auch direkt als N-aryl- bzw. N-aralkyl-sulfonyl-geschützte Aminosäure gekoppelt werden. Die Peptidanaloge werden sequentiell, beginnend vom Acetyloxamidino-benzylamin, aufgebaut. Die meisten Produkte kristallisierten gut und lassen sich damit einfach reinigen. Die Reinigung der Hemmstoffe erfolgt in der letzten Stufe über préparative, reversed-phase HPLC.

[0011] Die Erfindung soll nachstehend anhand von drei Ausführungsbeispielen näher erläutert werden:

# DE 100 29 015 A 1

## Ausführungsbeispiel 1

### Synthese von Benzylsulfonyl-D-Ser(Bz)-Gly-4-Amidino-benzylamid $\times$ HCl

#### 1.1 Boc-4-Cyano-benzylamid

5

[0012] 20 g (0,151 mol) 4-Cyanobenzylamin wurden in 300 ml H<sub>2</sub>O, 150 ml Dioxan und 150 ml 1 N NaOH gelöst. Unter Eiskühlung wurden 37,5 ml Di-tert.-butyl-dicarbonat zugetropft und eine Stunde bei 0°C sowie weitere 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Dioxan wurde i. V. entfernt und der wässrige Rückstand 3-mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden 3-mal mit 5%-iger KHSO<sub>4</sub>- und 3-mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. V. eingeengt (weiße Kristalle). HPLC: Acetonitril/H<sub>2</sub>O, Elution bei 44,1% Acetonitril. Ausbeute: 30,48 g (0,131 mol), 87%.  
10

#### 1.2 Boc-4-Acetyloxamidino-benzylamid

15

[0013] Nach Judkins et al. (Synthetic Comm. 26, 4351–4367, 1996) wurden 30,48 g (0,131 mol) Boc-4-Cyano-benzylamid mit 13,65 g (0,197 mol) Hydroxylamin  $\times$  HCl und 34 ml (0,197 mol) DIEA in 300 ml abs. Ethanol gelöst. Es wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Ansatz i. V. eingeengt, der Rückstand in ca. 200 ml Essigsäure gelöst und mit 18,67 ml (0,197 mol) Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 1 Std. wurde erneut eingeengt, in Essigester gelöst und bei 0°C je 3-mal mit 5%iger KHSO<sub>4</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Einengen i. V. fiel ein weißes Pulver an. HPLC: Acetonitril/H<sub>2</sub>O, Elution bei 32,0% Acetonitril.  
20 Ausbeute: 31,3 g (0,102 mol) 78%.

#### 1.3 4-Acetyloxamidino-benzylamin $\times$ HCl

25

[0014] 5 mmol Boc-4-Acetyloxamidino-benzylamid werden in 20 ml 1 N HCl in Eisessig gelöst und 45 min bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wird i. V. weitgehend eingeengt, das Produkt mit trockenem Diethylether gefällt, abgefritten, nochmals mit frischem Ether gewaschen und i. V. getrocknet. Auf Grund der quantitativen Umsetzung wurde das Produkt ohne weitere Reinigung für den nächsten Syntheseschritt eingesetzt.  
30

#### 1.4 Boc-Gly-4-Acetyloxamidino-benzylamid

35

[0015] Die Kopplung von Boc-Gly-OH (Orpegen, Heidelberg) an 4-Acetyloxamidino-benzylamin erfolgte nach Frerot et al. (Tetrahedron 47, 259 ff., 1991). Dazu wurden 2,064 g (9,3 mmol) 4-Acetyloxamidino-benzylamin  $\times$  HCl und 1,629 g (9,3 mmol) Boc-Gly-OH in ca. 25 ml DMF gelöst. Bei 0°C wurden dann 4,84 g (9,3 mmol) PyBOP und 3,878 ml (27,9 mmol) TEA zugegeben und der pH-Wert mit TEA auf 9 eingestellt. Nach 1 Std. Röhren bei Raumtemperatur wurde i. V. eingeengt, in Essigester aufgenommen und je 3-mal sauer, basisch und neutral gewaschen, getrocknet und eingeengt.  
40 Ausbeute: 3 g (8,2 mmol) 88%.

#### 1.5 Boc-Gly-4-Amidino-benzylamid $\times$ AcOH

45

[0016] 3 g (8,2 mmol) Boc-Gly-4-Acetyloxamidino-benzylamid wurden in 200 ml 90%iger Essigsäure gelöst. Anschließend wurden unter Argon 300 mg 10% Palladium auf Aktivkohle zugesetzt. Argon wurde durch eine Wasserstoffatmosphäre ersetzt und der Ansatz unter kräftigem Röhren 24 Std. hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. V. eingeengt.  
Ausbeute: 2,9 g (7,9 mmol) 96%.

#### 1.6 H-Gly-4-Amidino-benzylamid $\times$ 2 HCl

50

[0017] 2,9 g (7,9 mmol) Boc-Gly-4-Amidino-benzylamid wurden in 100 ml 1 N HCl in Eisessig gelöst und 45 min bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wurde i. V. weitgehend eingeengt und mit trockenem Diethylether gefällt, danach abgefritten und das Produkt nochmals mit frischem Ether gewaschen. Nach Trocknen des Produkts i. V. wurde es ohne weitere Aufreinigung für die Synthese nach Punkt 1.8 eingesetzt.  
55

#### 1.7 Benzylsulfonyl-D-Ser(Bz)-OH

60

[0018] 229 mg (1,173 mmol) H-D-Ser(Bz)-OH und 408  $\mu$ l (2,345 mmol) DIEA wurden in 50 ml 50% Acetonitril gelöst. Dann wurden 335 mg (1,76 mmol) Benzylsulfonylchlorid zugegeben und 12 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde i. V. eingeengt, mit Essigester aufgenommen und je 3-mal sauer und neutral gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde i. V. eingeengt.  
Ausbeute: 289 mg (0,827 mmol) 71%.

#### 1.8 Benzylsulfonyl-D-Ser(Bz)-Gly-4-Amidino-benzylamid $\times$ TFA

65

[0019] 151 mg (0,433 mmol) Benzylsulfonyl-D-Ser(Bz)-OH und 121 mg (0,433 mmol) H-Gly-4-Amidino-benzylamid  $\times$  2 HCl wurden in wenig abs. DMF gelöst. Unter Eiskühlung wurden 225 mg (0,433 mmol) PyBOP und 230  $\mu$ l

# DE 100 29 015 A 1

(1,32 mmol) DIEA zugegeben. Nach 1 Std. Rühren bei Raumtemperatur wurde i. V. eingeengt und das Produkt über HPLC gereinigt (Acetonitril/H<sub>2</sub>O, 0,1% Trifluoressigsäure, Elution bei 37,4% Acetonitril). Ausbeute: 232 mg (0,356 mmol) 82%.

5

## Ausführungsbeispiel 2

### Hemmung von F Xa durch ausgewählte Verbindungen mit Y = Amidino

R <sub>4</sub>	Konfiguration R <sub>3</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	X-R <sub>1</sub>	Position Amidino	K <sub>i</sub> , μM
H	L	CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>2</sub>	4	> 1000
Boc	L	CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>2</sub>	4	110
H	D	CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>2</sub>	4	> 1000
Ac	D	CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>2</sub>	4	> 1000
Bz-SO <sub>2</sub>	D	CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>2</sub>	4	3,0
Bz-SO <sub>2</sub>	D	CH <sub>2</sub> -O-Bz	H	CH <sub>2</sub>	4	0,050
H	D	CH <sub>2</sub> -O-Bz	H	CH <sub>2</sub>	3	140
Boc	D	CH <sub>2</sub> -O-Bz	H	CH <sub>2</sub>	3	93
Bz-SO <sub>2</sub>	D	CH <sub>2</sub> -O-Bz	H	CH <sub>2</sub>	3	84

35

## Bestimmung der Hemmwirkung

[0020] Zur Bestimmung der Hemmwirkung wurden 200 μl Tris-Puffer (0,05 M, 0,154 M NaCl, 5% Ethanol, pH 8,0; enthält den Inhibitor), 25 μl Substrat (Moc-D-Nle-Gly-Arg-pNA in H<sub>2</sub>O; Pentapharm Ltd., Basel, Schweiz) und 50 μl F Xa (vom Rind, Diagnostic Reagents Ltd, Thame, GB) bei 25°C inkubiert. Nach 3 min wurde die Reaktion durch Zugabe von 25 μl Essigsäure (50%) unterbrochen und die Absorption bei 405 nm mittels Microplate Reader (MR 5000, Dynatech, Denkendorf, Deutschland) bestimmt. Die K<sub>i</sub>-Werte wurden nach Dixon (Biochem. J. 55, 170–171, 1953) durch lineare Regression mittels eines Computerprogramms ermittelt. Die K<sub>i</sub>-Werte sind das Mittel aus mindestens drei Bestimmungen.

45

## Ausführungsbeispiel 3

### Hemmung der Gerinnung von humanem Plasma durch Benzylsulfonyl-D-Ser(Bz)-Gly-4-Amidino-benzylamid

Konzentration μM	Verlängerung der Gerinnungszeit (%)	
	aPTT	PT
3,3	385	386
1,7	260	266
0,83	185	198
0,42	146	153
0,21	122	127
0,1	111	119

# DE 100 29 015 A 1

## Bestimmung der Gerinnungshemmung

[0021] Zur Bestimmung der Prothrombin-Zeit (PT) wurden 100 µl Thromboplastin (Dade, Unterschleißheim) und 100 µl Inhibitor, gelöst in CaCl<sub>2</sub> (0,05 M, 5% Ethanol) bei 37°C für 2 min inkubiert und die Gerinnung durch Zugabe von 100 µl humanem Citrat-Plasma gestartet. Zur Bestimmung der aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit (aPTT) wurden 100 µl humanes Citrat-Plasma mit 100 µl aPTT-Reagenz (Roche Diagnostics, Mannheim) bei 37°C für 3 min inkubiert und die Gerinnung durch Zugabe von 100 µl Inhibitor, gelöst in CaCl<sub>2</sub> (0,05 M, 5% Ethanol) gestartet. Die Gerinnungszeiten wurden mit dem Koagulometer Thrombotrack (Immuno, Heidelberg) bestimmt.

5

10

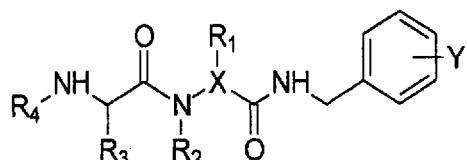
### Verwendete Abkürzungen

Ac	Acetyl	
Boc	tert.-Butyloxycarbonyl	
Bz	Benzyl	
DIEA	Diisopropylethylamin	15
DMF	N,N-Dimethylformamid	
i. V.	im Vakuum	
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-N-oxy-tris(pyrrolidino)phosphoniumhexafluorophosphat	
TEA	Triethylamin	
TFA	Trifluoressigsäure	20
THF	Tetrahydrofuran	

### Patentansprüche

25

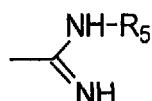
1. Hemmstoffe für den Gerinnungsfaktor Xa der allgemeinen Formel I:



30

in denen der Substituent Y in 3- oder 4-Position vorkommt und eine Amidino-Gruppe

35



40

darstellt, in welcher R<sub>5</sub> ein H, ein OH oder einen Carbonylrest -CO-R bzw. Oxycarbonylrest -COO-R besitzt, wobei R ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-16 C-Atomen, ein substituierter oder unsubstituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein substituierter oder unsubstituierter Aralkyl- oder Heteroaralkylrest sein kann, X eine CH-Gruppe oder N ist,

45

R<sub>1</sub> als H bzw. als ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen oder als ein (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH mit n = 1-5 ausgebildet ist,

R<sub>2</sub> ein H oder ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen ist,

R<sub>3</sub> ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen oder ein (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-R<sub>6</sub> mit n = 1-5 ist und R<sub>6</sub> ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-16 C-Atomen, einen substituierten oder unsubstituierten Aryl- oder Heteroarylrest bzw. einen substituierten oder unsubstituierten Aralkyl- oder Heteroaralkylrest darstellt

50

und R<sub>4</sub> einen Sulfonylrest -SO<sub>2</sub>-R, einen Carbonylrest -CO-R, einen Oxycarbonylrest -COO-R oder ein H darstellt, wobei R ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-16 C-Atomen, ein substituierter oder unsubstituierter Aryl- oder Heteroarylrest, ein substituierter oder unsubstituierter Aralkyl- oder Heteroaralkylrest, ein Adamantyl- oder ein Campherrest ist.

55

2. Hemmstoffe gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass im Amidino-benzylamid die Amidinogruppe in 4-Position steht und dass daran die Aminosäuren Gly und D-Ser(Bz) sowie als R<sub>4</sub> ein Aryl- oder ein Aralkylsulfonyl-Rest gebunden sind.

3. Verwendung der Hemmstoffe gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von oral, subkutan, intravenös bzw. transdermal verabreichbaren Arzneimitteln zur Verhinderung bzw. Behandlung thromboembolischer Erkrankungen.

60

4. Verwendung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Hemmstoffe als Arzneimittel in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Pellets, Suppositorien, Lösungen oder Pflaster etc. eingesetzt werden.

5. Verwendung der Hemmstoffe gemäß Anspruch 1 als diagnostisches Mittel, insbesondere bei thrombotischen Ereignissen.

65

- Leerseite -